



AUSLEGESCHRIFT

1 242 622

Nummer: 1 242 622
 Aktenzeichen: P 34373 IV d/12 p
 Anmeldetag: 30. Mai 1964
 Auslegetag: 22. Juni 1967

1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Molekülverbindung von 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) mit Cyclohexylsulfaminsäure mit verbessertem Geschmack.

Bekanntlich schmeckt Phenyl-dimethylpyrazolon selbst sehr bitter und läßt sich daher nicht für die Herstellung von wohlschmeckenden Tabletten verwenden. Außerdem hydrolysieren Salze wie z. B. das Salicylat und das Acetylsalicylat, die nicht so bitter wie das Pyrazolon schmecken, rasch, wobei die sich ergebende Salicylsäure ein deutliches Reizgefühl im Hals hervorruft.

Es wurde nun gefunden, daß die neue Molekülverbindung von Phenyl-dimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure einen süßlich-sauren, keineswegs bitteren Geschmack hat und daher dem Bedarf nach einem wohlschmeckenden Phenyl-dimethylpyrazolon nachkommt.

Ferner zeigte sich bei einem Vergleich der analgetischen Wirksamkeit der neuen Molekülverbindung mit jener des Salicylats des Phenyl-dimethylpyrazolons, wobei die zu prüfenden Substanzen Mäusen in der Form von 0,5%igen wäßrigen Methylcelluloselösungen verabreicht wurden, daß die Molekülverbindung des Phenyl-dimethylpyrazolons mit Cyclohexylsulfaminsäure eine größere Wirksamkeit hat.

Das Verfahren für die Herstellung der Molekülverbindung von Phenyl-dimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure besteht darin, daß man in an sich bekannter Weise äquimolare Mengen von Cyclohexylsulfaminsäure und Phenyl-dimethylpyrazolon in einem Lösungsmittel umsetzt. Man kann auch so vorgehen, daß man einer Lösung von Phenyl-dimethylpyrazolon und einem Alkalisalz von Cyclohexylsulfaminsäure, vorzugsweise dem Natriumsalz, ein Äquivalent einer pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäure zusetzt.

Beispiel

40 g Phenyl-dimethylpyrazolon und 42,5 g cyclohexylsulfaminsäures Natrium werden in 150 ccm

Verfahren zur Herstellung der Molekülverbindung von 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) mit Cyclohexylsulfaminsäure

Anmelder:

Pfizer G. m. b. H., Karlsruhe-Hagsfeld

Als Erfinder benannt:

Dr. rer. nat. Helmut Raaf,

Alfred Wiesenberger, Karlsruhe-Waldstadt

2

Wasser gelöst. Nach dem Filtrieren werden der Lösung 42,5 ccm 5 n-HCl zugesetzt. Beim Stehenlassen der Lösung bei 5° C kristallisieren 62,5 g der Molekülverbindung von Phenyl-dimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure aus. Weitere 8 g des Produktes lassen sich aus der Mutterlauge gewinnen. Die Ausbeute beträgt etwa 90%, Schmelzpunkt 124 bis 129° C.

Dieses Produkt wurde auf seine Wirkung als Analgetikum auf folgende Weise untersucht: Mäuse wurden in Gruppen von jeweils zehn Tieren eingeteilt. Die Reaktionszeit auf einen Wärmereiz wurde dadurch ermittelt, daß man die Mäuse einzeln auf eine auf 55° C erhitzte Platte setzte und die Zeit bis zur Schmerzreaktion maß. Nach der Ermittlung dieser Anfangswerte wurden die Molekülverbindung von Phenyl-dimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure und Phenyl-dimethylpyrazolon-salicylat, in 0,5%iger wäßriger Methylcellulose suspendiert, mittels eines unelastischen Magenschlauchs verabreicht. Der Kontrollgruppe von zehn Mäusen wurde das gleiche Volumen von 0,5%iger wäßriger Methylcelluloselösung verabreicht. Nach der Verabreichung wurde ein Vergleich der Reaktionszeiten (prozentuale Steigerung gegenüber dem entsprechenden Kontrollwert) durchgeführt, wobei die folgenden Ergebnisse erzielt wurden:

Dosierung 750 mg/kg Körpergewicht	Minuten nach der Verabreichung						
	60	120	180	240	300	360	420
Molekülverbindung von Phenyl-dimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure ..	43 ± 10	67 ± 13	79 ± 15	71 ± 15	65 ± 11	22 ± 9	25 ± 12
Phenyl-dimethylpyrazolon-salicylat	15 ± 5	27 ± 6	37 ± 9	25 ± 8	32 ± 11	12 ± 10	21 ± 4

Die Molekülverbindung von Phenyl-methylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure zeigte also eine bessere Wirkung als Phenyl-dimethylpyrazolon-salicylat.

Eine maximale Wirkung wurde nach 3 Stunden mit beiden Substanzen erreicht: Bei der Molekülverbindung von Phenyl dimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure stieg die Reaktionszeit um 79 Sekunden $\pm 15\%$ und beim Phenyl dimethylpyrazolon-salicylat um 37 Sekunden $\pm 9\%$. Die Ergebnisse zeigen, daß bis zu einer Zeit von 6 Stunden nach der Verabreichung der Molekülverbindung von Phenyl dimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure etwa die doppelte Wirksamkeit und sogar bis zur dreifachen Wirksamkeit des Phenyl dimethylpyrazolon-salicylats aufweist. Über diesen Vorteil hinaus besitzt, wie beschrieben, die Molekülverbindung von Phenyl dimethylpyrazolon mit Cyclohexylsulfaminsäure einen guten Geschmack, so daß die Einnahme keine Schwierigkeiten bereitet.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der Molekülverbindung von 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) mit Cyclohexylsulfaminsäure, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise äquimolare Mengen von 1-Phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) mit Cyclohexylsulfaminsäure in einem Lösungsmittel umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man an Stelle der Cyclohexylsulfaminsäure ein Alkalisalz davon einsetzt und anschließend 1 Äquivalent einer pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäure zusetzt.

In Betracht gezogene Druckschriften:
Britische Patentschrift Nr. 810 537.